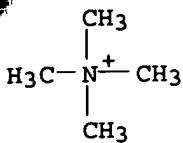
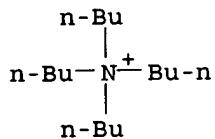


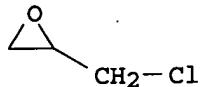
| PATENT NO. | CLASS | PATENT FAMILY CLASSIFICATION CODES |
|------------|--|------------------------------------|
| | ICM | C07D303-22 |
| | ICS | B01J031-02; C07D301-00 |
| | ICA | C07B061-00 |
| OS | MARPAT 111:194562 | |
| AB | The title compds. ArOX (Ar = aryl; X = glycidyl), useful as intermediate for atenolol, etc., are prepared by treating ArOH with epichlorohydrin in the presence of phase-transfer catalyst RR13N+ X- (R = benzyl, C1-8 alkyl; R1 = C1-4 alkyl; X = halo, sulfate) and then ending the reaction by addition of alkali hydroxides. A mixture of p-hydroxyphenylacetamide, Bu4NBr, and epichlorohydrin was heated at 65-66° for 1 h and treated with KOH-MeOH at 70-72° for 1 h to give 88.5% p-carbamoylmethylphenoxy-2,3-epoxypropane (I), vs., 65.4% using piperidine instead of Bu4NBr. I was treated with isopropylamine in MeOH at 45-50° for 1 h to give atenolol (total yield 75%). | |
| ST | arom epoxide intermediate adrenergic blocker; oxirane prepn intermediate adrenergic blocker | |
| IT | Epoxides RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation) (aryl, preparation of, as intermediates for β-adrenergic blockers) | |
| IT | Etherification catalysts (phase-transfer, quaternary ammonium salts, for aromatic alcs. with epichlorohydrin) | |
| IT | Quaternary ammonium compounds, uses and miscellaneous RL: CAT (Catalyst use); USES (Uses) (tetraalkyl, halides, phase-transfer catalysts, for etherification of aromatic alcs. with epichlorohydrin) | |
| IT | Adrenergic antagonists (β-, intermediates for, aromatic epoxides as) | |
| IT | 75-57-0, Tetramethylammonium chloride 1643-19-2, Tetrabutylammonium bromide RL: CAT (Catalyst use); USES (Uses) (catalysts, for etherification of aromatic alcs. with epichlorohydrin) | |
| IT | 106-89-8, reactions RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent) (etherification by, of aromatic alcs.) | |
| IT | 17194-82-0, p-Hydroxyphenylacetamide 56718-71-9 RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent) (etherification of, with epichlorohydrin) | |
| IT | 29122-69-8P, 1-p-Carbamoylmethylphenoxy-2,3-epoxypropane 56718-70-8P RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation) (preparation of, as intermediate for β-adrenergic blockers) | |
| IT | 29122-68-7P, Atenolol 56392-18-8P, Metoprolol hydrochloride RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation) (preparation of, as β-adrenergic blocker, aromatic epoxides as intermediates for) | |
| IT | 75-57-0, Tetramethylammonium chloride 1643-19-2, Tetrabutylammonium bromide RL: CAT (Catalyst use); USES (Uses) (catalysts, for etherification of aromatic alcs. with epichlorohydrin) | |
| RN | 75-57-0 HCAPLUS | |
| CN | Methanaminium, N,N,N-trimethyl-, chloride (9CI) (CA INDEX NAME) | |

● Cl⁻

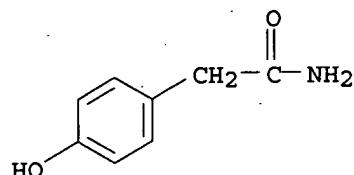
RN 1643-19-2 HCPLUS
 CN 1-Butanaminium, N,N,N-tributyl-, bromide (9CI) (CA INDEX NAME)

● Br⁻

IT 106-89-8, reactions
 RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)
 (etherification by, of aromatic alcs.)
 RN 106-89-8 HCPLUS
 CN Oxirane, (chloromethyl)- (9CI) (CA INDEX NAME)



IT 17194-82-0, p-Hydroxyphenylacetamide
 RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)
 (etherification of, with epichlorohydrin)
 RN 17194-82-0 HCPLUS
 CN Benzeneacetamide, 4-hydroxy- (9CI) (CA INDEX NAME)



IT 29122-69-8P, 1-p-Carbamoylmethylphenoxy-2,3-epoxypropane
 RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)
 (preparation of, as intermediate for β-adrenergic blockers)
 RN 29122-69-8 HCPLUS
 CN Benzeneacetamide, 4-(oxiranylmethoxy)- (9CI) (CA INDEX NAME)

⑪ 公開特許公報 (A)

平1-102072

⑤Int.Cl.
C 07 D 303/22
B 01 J 31/02
C 07 D 301/00
// C 07 B 61/00

識別記号
102
300

序内整理番号
7252-4C
7252-4C

⑩公開 平成1年(1989)4月19日
審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑨発明の名称 エポキサイド誘導体の製造法

⑪特願 昭62-259481
⑪出願 昭62(1987)10月16日

⑫発明者 前原 喜好 埼玉県上尾市小泉378-35
⑫発明者 腹越 太一 千葉県我孫子市中峰1604-32
⑫発明者 青木 茂 千葉県松戸市稔台819-21
⑫発明者 富吉 紀子 東京都北区志茂3-17-1-302
⑫発明者 長尾 晋 群馬県前橋市下川町12-11
⑪出願人 日本化薬株式会社 東京都千代田区富士見1丁目11番2号
⑪代理人 弁理士 竹田 和彦

明細書

1. 発明の名称

エポキサイド誘導体の製造法

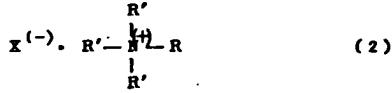
2. 特許請求の範囲

(1) 式

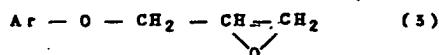


(式中 Ar はアリール基である)

で示される化合物とエピクロルヒドリンを式 (2)



(式中、R' は C₁~4 の低級アルキル基、R はベンジル基又は C₁~8 の低級アルキル基、X はヘロゲン原子又はサルフェート基を示す) の相間移動触媒の存在下に反応させ次いで苛性アルカリを添加して反応完結させることを特徴とする式 (3)



(式中、Ar は前記と同じ) で表わされるエポキサ

イド誘導体の製造法。

5. 発明の詳細な説明

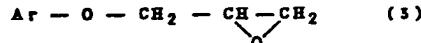
【産業上の利用分野】

本発明はエポキサイド誘導体に関する。

本発明によつて得られるエポキサイド誘導体はアテノロールなどの β-アドレナリン作動神経遮断作用を有する薬物の中間体として有用である。

【従来の技術】

下記式 (3)



(式中 Ar はアリール基を表わす)

で表わされるエポキシ化合物を製造する方法は特公昭53-5287、53-17587等に示されている。

【発明が解決しようとする問題点】

しかし、従来の製造方法は一般に反応未達の中間生成物が多量に発生するため精製工程や蒸留工程が必要で收率が極めて低く工業的に難点を有している。

本発明は高純度のエポキシ化合物を高収率で製造する方法を提供する。

[問題点を解決するための手段]

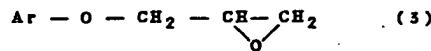
本発明は式(1)



(式中 Ar はアリール基である) で示される化合物とエピクロルヒドリンを式(2)



(式中, R' は C₁~4 の低級アルキル基, R はベンジル基又は C₁~8 の低級アルキル基, X はハロゲン原子又はサルフェート基を示す) の相間移動触媒の存在下に反応させ、次いで苛性アルカリを添加して反応完結させることを特徴とする式(3)



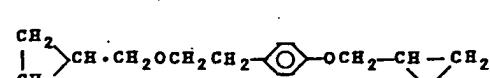
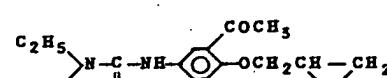
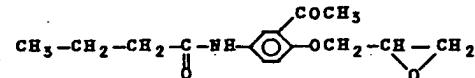
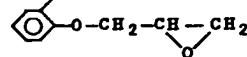
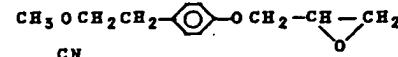
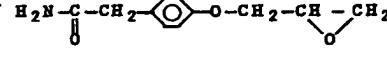
(式中 Ar は前記同じ) で表わされるエポキサイト誘導体の製法に関する。

上記式(1)における Ar のアリール基としては置換フェニル基、例えば $H_2N - \overset{C_6H_4}{\underset{O}{\underset{|}{\overset{|}{CH_2}}}}$ などの

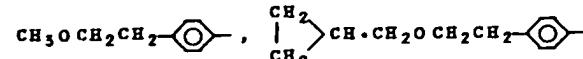
ルアンモニウムクロライド又はプロマイド、ベンジルトリメチルアンモニウムクロライド又はプロマイド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロライド又はプロマイド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロライドなどがあげられる。

苛性アルカリとしては KOH, NaOH 等があげられる。

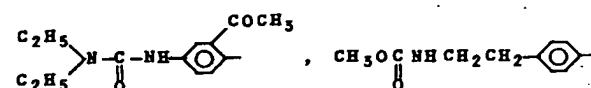
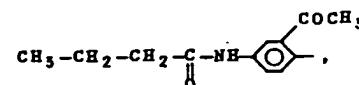
本発明の式(3)のエポキシ化合物としては例えば



カルバモイルアルキルフェニル基、

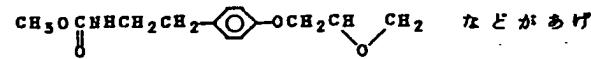


などのアルコキシアルキルフェニル基、



などがあげられる。

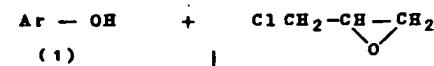
式(2)における X としては例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子やサフルフェート基があげられる。R' としては例えばメチル、エチル、プロピル、ブチルなどの C₁~C₄ の低級アルキル基があげられる。R としては例えばベンジル基、又はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ベンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの C₁~C₈ のアルキル基などがあげられる。式(2)の相間移動触媒としてはデトラメチルアンモニウムクロライド又はプロマイド、テトラブチ



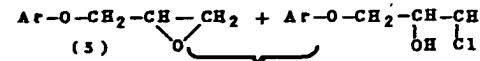
られる。

次に本発明の製法について説明する。

本発明の反応は次の経路で進行する。



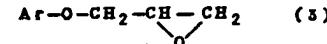
① 相間移動触媒



(クロルヒドリン)

混合物

② 苛性アルカリ

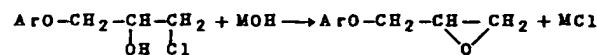


①の反応は式(1)の化合物とこれに対して 2~10 倍モル好ましくは 4~5 モルのエピクロルヒドリンを(1)に対して少なくとも 0.005 倍モル好ましくは 0.01~0.1 倍モルの相間移動触媒の存在下に好ましくは 40~80 °C の温度範囲で

0.5～2時間反応させる。

この反応に当り、所望により溶媒を使用してもよい。溶媒としては、例えばメタノール、イソブロピルアルコール、ヒープチルアルコールなどのアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサンなどがあげられる。

②の反応は好ましくは(1)と等モルの苛性アルカリを加え、70℃～80℃で1～3時間反応を行う。苛性アルカリは次式の如くクロルヒドリンに作用しエポキサイドを形成させる。



(式中、MはK、Naを示す)。

〔発明の効果〕

本発明の方法によると(1)、②の反応において相間移動触媒を用いることによりエピクロルヒドリンの使用モル比を減少させ、不純物の副生を抑え、②の反応において苛性アルカリを加えることにより反応中間体であるクロルヒドリンをほぼ完全にエポキサイドに変換せしめるため従来法に較

一カルバモイルメチルフェノキシ-2,3-エポキシプロパン 1.2.8.9 を含む濃縮液を得た。D-ヒドロキシフェニルアセタミドからの収率 88.5% に相当する。

実施例 2

D-（β-メトキシエチル）フェノール 1.5.2.9.、テトラメチルアンモニウムクロライド 0.2.9.、エピクロルヒドリン 3.7.9 及びメタノール 2.0 ml の混合物を 65℃で1時間加熱し、NaOH フレーク 4.2.1.9 を 65～70℃の温度で分割添加し、70～75℃で1時間加熱する。

反応終了後、水を加え、メタノール及び未反応のエピクロルヒドリンを留去し、2-エポキシ-3-〔D-（β-メトキシエチル）-フェノキシ〕-プロパン 1.8.8.9 を含む濃縮液が得られた。原料 D-（β-メトキシエチル）フェノールからの収率 90.2% に相当する。

比較例（特公昭53-5287の追試結果）

D-ヒドロキシフェニルアセタミド 3.2.9.、エピクロルヒドリン 2.5 ml (1.5 当量) 及びビペリ

ベエポキサイドの収率及び品質が飛躍的に向上する。(2)、(1)で高純度のエポキサイドが得られるためこれを沪過分離及び精製や蒸留を行う必要が無く、一浴で②のアミノ化が可能である。しかも先の触媒効果により、低温、短時間の反応が可能でオートクレーブなどの特殊装置が不要である。

(1)、(2)の効果により、従来公知の技術に較べ収率、品質、操作の単純化など大幅に改善され、工業的製法として極めて優れたものである。

実施例 1

D-ヒドロキシフェニルアセタミド 1.0.6.9.、テトラブチルアンモニウムプロマイド 0.3.5.9 及びエピクロルヒドリン 2.5.9.9 (4 当量比) の混合物を 65℃～66℃で1時間加熱し、KOH フレーク 4.1.9 をメタノール 2.0 ml に溶かした溶液を 65～70℃で加え、70～72℃で1時間加熱する。(反応液を一部サンプリングし HPLC 分析を行うとクロルヒドリン体 0.5% を含む)、反応終了後、水 7.0 ml を加え減圧下、メタノール及び未反応のエピクロルヒドリンを留去し、1-D

ジン 6 滴の混合物を 95～100℃で6時間加熱する。混合物を冷却し、沪過し、固体生成物をメタノールから再結晶化させると 1-D-カルバモイルフェノキシ-2,3-エポキシプロパン 2.9.9 が得られた。収率 65.4% に相当する。尚、HPLC 分析の結果、本生成物中にクロルヒドリン体が 10.4% 含まれていた。

参考例 1

実施例 1 の方法により得られたエポキサイド体濃縮液にメタノール 4.2 ml 及び IPA 3.0 ml (5 当量比) を加え、45～50℃で1時間加熱した。(HPLC 分析の結果、0.5 時点で反応物中に未反応エポキシ体は確認されなかつた)。

反応終了後、減圧下イソブロピルアミン及びメタノールを留去し、2 N の塩酸を加え、pH=7.0 に調整し不溶解分を沪過水洗する。

沪、洗液と一緒にし、活性炭処理を行い、次いで 3.0% NaOH で pH=1.1 に調整し、晶出した結晶を沪過、水洗し、乾燥するとアテノロール 1.4.9 が得られた。原料の D-ヒドロキシフェニルアセ

タミドからの通算収率 = 75.6% であった。

参考例 2

実施例 2 の方法により得られたエボキシサイド
体濃縮液を用い、参考例 1 と同様の条件でアミノ
化を行い、2N-HCl を加え、pH = 7 に調整した
のち、沪過し、不純物を除去する。メチレンクロ
リドで抽出しメチレンクロリド層を蒸発させると
1-イソプロビルアミノ-3-[α -(β -メト
キシエチル)-フェノキシ]-プロパンール-2
の塩酸塩(メトプロノロール) 24.4g が得られ
た。原料の α -(β -メトキシエチル)-フェノ
ールからの通算収率 = 80.4% であった。

特許出願人 日本化薬株式会社